

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/001446

International filing date: 14 February 2005 (14.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE

Number: 10 2004 010 132.9

Filing date: 27 February 2004 (27.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 15 March 2005 (15.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 10 2004 010 132.9

Anmeldetag: 27. Februar 2004

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
64293 Darmstadt/DE

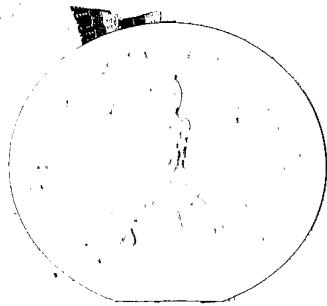
Bezeichnung: Piperidinderivate

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 04. November 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Schäfer", is written over the typed name "Der Präsident". The signature is fluid and cursive.



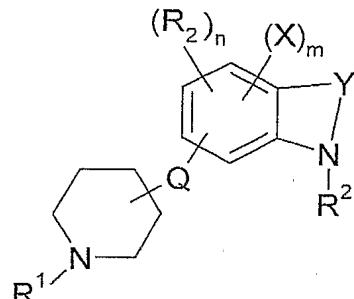
**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Piperidinderivate

Piperidinderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

X H oder F, Cl, Br, I, CN, OCN, SCN, COR², COOR², CONR²R³,
Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl,

15

Y -CHR²-CHR²- oder -CR²=CR²-,

Q O, OH, NH, NH², NR²R³, C=O, CHO, CHNH₂, C=NH, CHOR²
oder CNR²R³,

R¹ einfach oder mehrfach durch X substituiertes verzweigtes oder
unverzweigtes Alkylcycloalkyl, Alkaryl oder Alkheteroaryl,

20

R² H oder lineares oder verzweigtes Alkyl oder Alkaryl,

R³ H oder R²,

und

m und n unabhängig voneinander 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate, Racemate, Enantiomere und Diastereomere
und deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit
wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur
Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

35

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physio-
logisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit

wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

5

Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A} Rezeptoren werden sowohl [³H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [³H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

15

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

35

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben.

In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.

5

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD; z.B. WO 9524194), Angstzuständen sowie physiologischen Veränderungen, die mit Angstzuständen einhergehen wie z.B. Tachycardie, Tremor oder Schwitzen (z.B. EP 319962), Panikattacken, Psychose, Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch wie z.B. von Alkohol, Opiaten, Nikotin, Psychostimulantien wie z.B. Kokain oder Amphetaminen (z.B. US 6004980), Sexualfunktionsstörungen, Schmerzszuständen aller Art und Fibromyalgie (z.B. WO 9946245).

20

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung extrapyramidaler Nebenwirkungen (extrapyramidal side effects EPS) bei der neuroleptischen Drogentherapie. EPS ist gekennzeichnet durch Parkinson-ähnliche Syndrome, Akathisie und dystonische Reaktionen (z.B. EP 337136). Weiter sind sie geeignet zur Behandlung der nervösen Anorexie, Angina, Reynaud's Phänomen, koronaren Vasospasmen, bei der Prophylaxe von Migräne (z.B. EP 208235), Schmerz und Neuralgien (z.B. EP 320983), zur Behandlung des Rett-Syndroms mit autistischen Charakterzügen, des

30

35

Asperger-Syndroms, des Autismus und autistischen Störungen, bei Konzentrationsmangelzuständen, Entwicklungsstörungen, Hyperaktivitätszuständen mit mentaler Unterentwicklung und stereotypen Verhaltenszuständen (z.B. WO 9524194).

5

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, thrombotischen Erkrankungen (z.B. WO 9946245), Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

10

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung cardiovaskulärer Erkrankungen sowie extrapyramidaler Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung.

15

Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit

20

anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I werden bevorzugt zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Störung der serotonergen Transmission zurückzuführen sind verwendet: als Arzneimittel für Anxiolytika (soziale und generalisierte Angstsörungen), Chorea Huntington, Tic-Störungen, schizotypen Persönlichkeitsstörungen, psychotischen und kognitiven Symptomen bei tardiver Dyskinesie, zur

30

Schizophrenieprävention und Behandlung kognitiver Defizite bei Verwandten ersten Grades von schizophrenen Patienten, zur Behandlung bipolarer Störungen, als Adjuvans in der niedrigdosierten typischen, neuroleptischen Therapie, zur Behandlung der therapiereistenten Schizophrenie, der prodromalen Phase der Schizophrenie, von

35

Überleitungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, von Substanzmissbrauch

und -abhängigkeitsstörungen sowie von dementiellen Verhaltensstörungen, Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorders OSD), als Antidepressiva, Antipsychotika, Antipsychotika bei Parkinson-Patienten, gegen Fettsucht und/oder bei Schlaflosigkeit, Schlafstörungen aller Art. Cardiovaskuläre Störungen wie verschiedene Angina-Erkrankungen, Reynauds Syndrom, „intermittent claudication“, Herz- oder periphere Gefäßspasmen, Fibromyalgie, Herzarrhythmien, thrombotische Erkrankungen.

10 Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

15 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

20 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

30 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

35 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I sowie deren Enantiomere sowie Diastereomere und deren Salze.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

- 6 -

Der Rest R² bedeutet Alkyl oder Alkaryl und hat 1 bis 12, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z.B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-

5 Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, ferner Trifluormethyl oder Pentafluorethyl. Alkyaryl bedeutet vorzugsweise Alkylophenyl, insbesondere Benzyl oder Phenethyl.

10

R¹ ist vorzugsweise einfach X substituiertes Alkylcycloalkyl, insbesondere Alkylcyclohexyl oder Alkylcyclopentyl. Besonders bevorzugt sind Cycloxyethyl oder -methyl oder Cyclopentylethyl oder -methyl. Weiterhin bedeutet R¹ bevorzugt Alkaryl oder Alkheteroaryl, insbesondere Phenetyl, p-Fluorphenethyl, 1-(1-Methyl-2-phenylethyl)- oder 2-(4-Pyridyl)ethyl.

15

Q bedeutet bevorzugt C=O, CHOH oder CHNH₂.

20 X bedeutet vorzugsweise F, Cl, Br, CN, OCN, COR², COOR², CONH₂ oder Imdazolyl, insbesondere F, Cl, CN, COOR oder CONH₂.

Y ist vorzugsweise -CH₂-CH(R²)- oder -CH=CR²-, insbesondere -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH(CN)-, -CH=C(CN)-, -CH₂-CH(COCF₃)- oder -CH=C(COCF₃)-.

Bevorzugt ist die durch Y definierte Gruppe am unsubstituierten C-Atom mit N un das substituierte C-Atom mit dem aromatischen Ring verknüpft.

30 m und n bedeuten bevorzugt 1.

Die Piperidinyl-Gruppe in den Verbindungen der Formel I ist bevorzugt die 3- oder 4-Position, insbesondere über die 4-Position an die Gruppe Q gebunden.

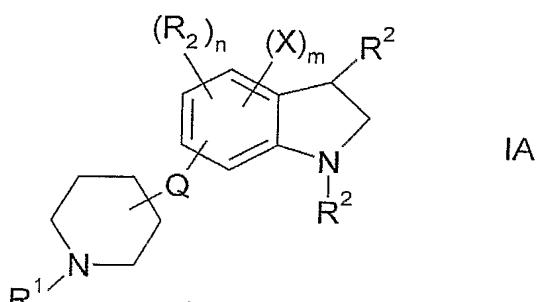
- 7 -

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

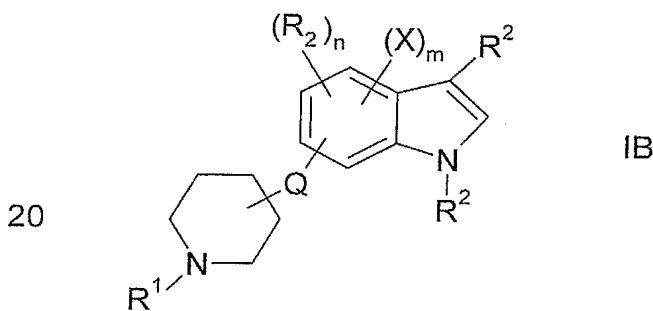
5

Bevorzugte Teilformeln der Formel I sind Formeln IA und IB:

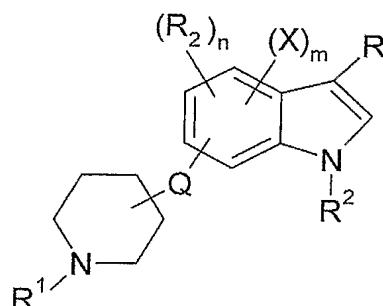
10



15

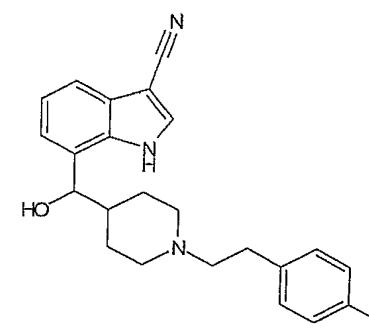


20

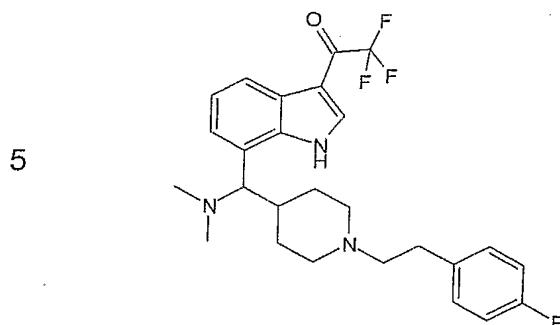


Besonders bevorzugt sind die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen I1 bis I7:

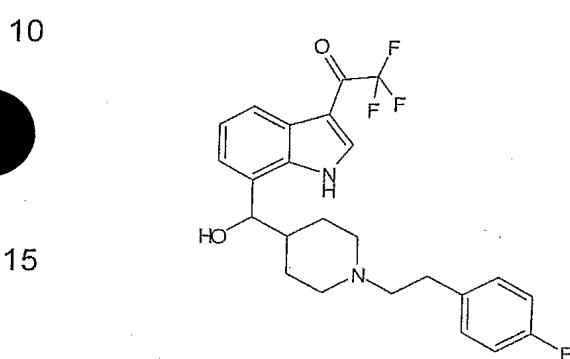
30



35

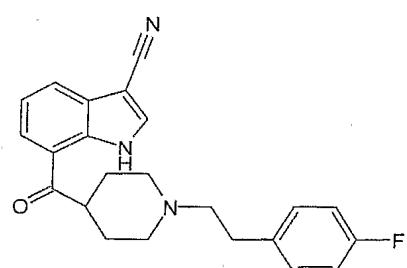


I2

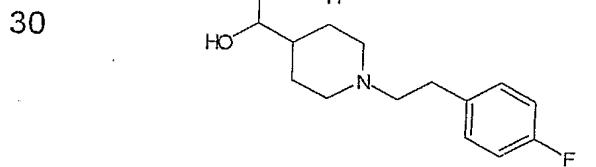


I3

15



I4

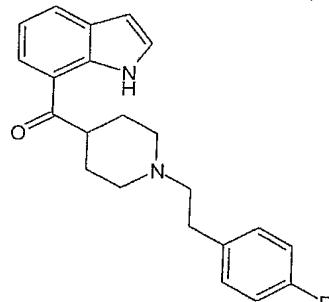


I5

35

- 9 -

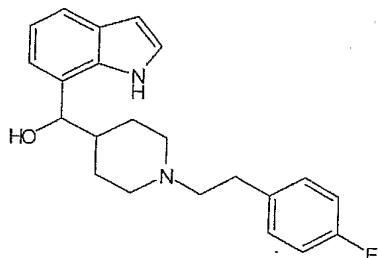
5



16

10

15



17

20

Sowie deren Salze, Solvate, Racemate, Enantiomere und Diastereomere und deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I7 ist besonders bevorzugt.

30

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch *in situ* gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsvorhaben (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenk-

lichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

5 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsvorverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

10

15 Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositoren, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

20

25

30 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-Substanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

35

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen 5 etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedenensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

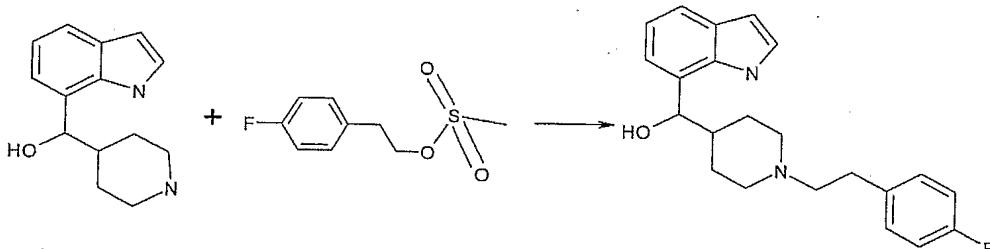
- 13 -

Beispiel 1

Synthese von 1-[1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl]-1-(1H-indol-7-yl)-methanol

5

10



20

Man löste 500 mg (2 mmol) (1H-Indol-7-yl)-piperidin-4-yl-methanol und 400 mg (2 mmol) Methansulfonsäure 2-(4-fluoro-phenyl)-ethylester mit 0,7 ml N-Ethyldiisopropylamin in 50 ml Acetonitril und erwärmt für 12 h auf 80°C. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Nach dem Neutralisieren mit 1N NaOH trennte man die organische Phase ab, trocknete über Na₂SO₄ und reinigte nach dem Einengen chromatographisch auf.

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F:0,2

Schmelzpunkt: 198,0-199,0°C

30

500 MHz 1H-NMR (DMSO-d6) δ 10,74 (br. s, 1H); 7,39 (d, 1H, J = 7,6 Hz); 7,26 (t, 1H, J = 2,6 Hz); 7,22 (m, 2H); 7,06 (m, 2H), 6,99 (m, 1H); 6,94 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 6,99 (m, 1H); 6,94 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 6,39 (dd, 1H, J = 3,1 Hz, J = 1,9 Hz); 5,23 (d, 1H, J = 4,0 Hz); 4,69 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, J = 4,0 Hz); 2,96 (br. d, 1H, J = 9,3 Hz); 2,68 (br. t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,44 (br. s, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,77 (br. s, 1H); 1,37-1,26 (m, 2H); 1,17 (m, 2H)

[M+H⁺] = 353

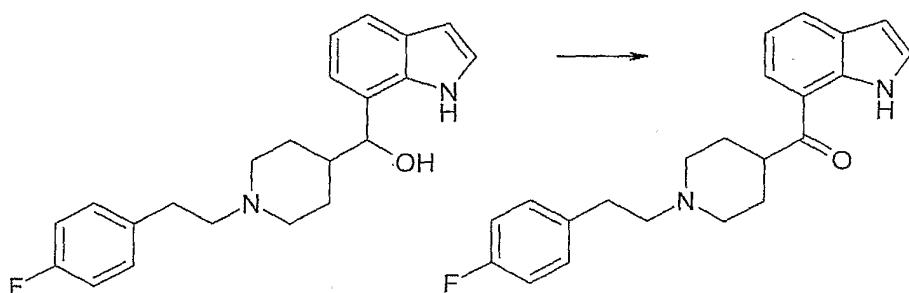
35

Beispiel 2

Synthese von 1-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(1H-indol-7-yl)-methanone

5

10



20

Man löste 500 mg (1,4 mmol) 1-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(1H-indol-7-yl)-methanol in 20 ml Dichlormethan und tropfte bei 0°C 5,3 ml einer 15%-igen Lösung von 1,1,1-Triacetoxy-1,1Dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on in Dichlormethan hinzu. Innerhalb von 3 h ließ man den Ansatz von 0°C auf RT erwärmen und gab die Suspension dann auf 20 ml Wasser. Nach dem alkalisieren mit 1N NaOH wurden die Phasen getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Einengen chromatographisch aufgereinigt.

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F :0,4

Schmelzpunkt: 132,0-133,0°C

400 MHz ^1H -NMR (DMSO-d6) δ 11,44 (br. s, 1H); 7,93 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 7,88 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,39 – 7,10 (m, 6H); 6,55 (dd, 1H, J = 1,9 Hz; J = 3,1 Hz); 3,53 (m, 1H); 3,01 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,17 (m, 2H); 1,84 – 1,61 (m, 4H).

235 MHz ^{19}F NMR (DMSO-d6) –116,29 ppm

$[\text{M}+\text{H}^+] = 352$

35

- 15 -

Beispiel 3

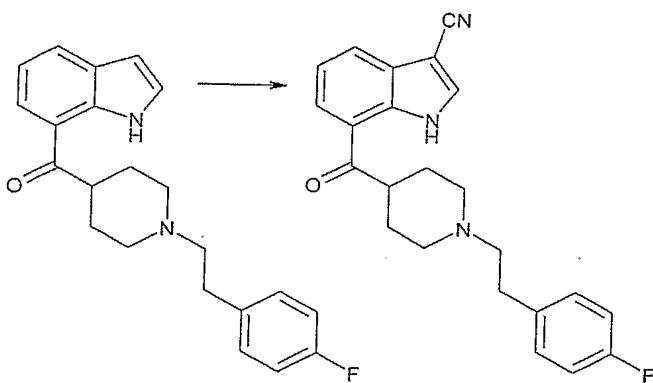
Synthese von 7-(1-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-methanoyl)-1H-indole-3-carbonitrile Hydrochlorid

5

10

15

CIH



20

30

Zu 10 ml DMF tropfte man unter Eiskühlung bei 20-30°C 650 mg (4,2 mmol) Phosphorylchlorid zu. Anschließend wurde bei RT eine Lösung aus 1,2 g (3,4 mmol) 1-{1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(1H-indol-7-yl)-methanon in 10 ml DMF zugetropft, wobei die Temperatur auf 60°C anstieg. Es wurde 1h bei 125°C gerührt. Anschließend tropfte man eine warme Lösung aus 0,5 g (7,2 mmol) Hydroxylammoniumchlorid in 5 ml DMF zu und rührte 15 Minuten bei 120°C nach. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und auf Eiswasser gegeben. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und chromatographisch aufgereinigt. Die Produktfraktionen wurden nach dem Entfernen des Eluenten im Vakuum in Aceton gelöst, mit ethanolischer Salzsäure auf pH=3 gestellt und die ausfallenden weißen Kristalle abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet.

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 $R_F: 0,5$
 Schmelzpunkt: 274 – 276°C

35

$[\text{M}+\text{H}^+]=376$

- 16 -

500 MHz ^1H -NMR (DMSO-d6) δ 12,39 (br. d, 1H, J = 2,4 Hz); 10,84 (br. s, 1H); 8,26 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 8,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 8,02 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 7,45 (t, 1H, J = 7,7 Hz); 7,36 (m, 2H); 7,19 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 3,66 (br. d, 2H, J = 11,8 Hz); 3,29 (m, 2H); 3,13 (m, 4H); 2,10 (m, 4H).

5

EA ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O} - \text{HCl}$) ges. C 67,1%, H 5,6%, N 10,2% gef. C 66,4%, H 5,7%, N 10,3%

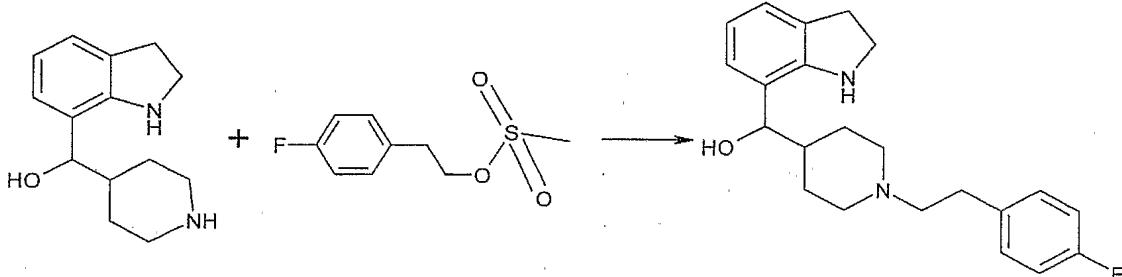
10

Beispiel 4

Synthese von 1-(2,3-Dihydro-1H-indol-7-yl)-1-{1-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-methanol

15

20



25

Man löste 900 mg (4 mmol) (2,3-Dihydro-1H-indol-7yl)piperidin-4-ylmethanol, 850 mg (4 mmol) Methansulfonsäure 2-(4-fluoro-phenyl)-ethylester mit 2 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 50 ml Acetonitril und erwärme für 12 h auf 80°C. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Nach dem Neutralisieren mit 1N NaOH wurde die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Einengen chromatographisch aufgereinigt.

30

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F :0,2

35

Schmelzpunkt: 151,5-153,0°C

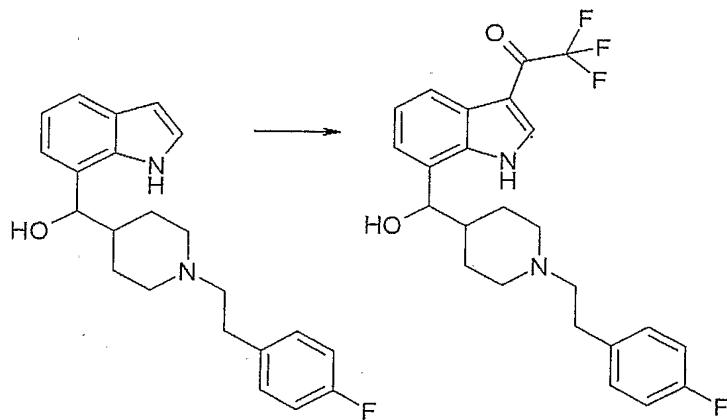
- 17 -

400 MHz ^1H -NMR (DMSO-d6) δ 7,23 (m, 2H); 7,07 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 6,84 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 6,50 (t, 1H, J = 7,4 Hz); 5,13 (s, 1H); 4,99 (d, 1H 3,49 Hz); 4,26 (dd, 1H, J = 3,32 Hz; J = 6,33 Hz); 3,41 (m, 1H); 2,95 (br. d, 1H, J = 10,00 Hz); 2,88 (m, 3H); 2,69 (m, 2H); 2,46 (m, 2H); 1,81 (m, 3H); 1,55 (br. s, 1H); 1,26 (m, 3H).

[M+H $^+$] = 355

10 Beispiel 5

Synthese von 2,2,2-Trifluoro-1-[7-(1-[2-(4-fluoro-phenyl)ethyl]-piperidin-4-yl)-hydroxy-methyl]-1H-indol-3-yl]ethanon



25 Man löste 1 g (3 mmol) {1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]piperidin-4-yl}-(1H-indol-7-yl) methanol mit 20 ml Trifluoressigsäureanhydrid in 10 ml THF. Es wurde 3 h bei RT gerührt und nachfolgend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man isolierte 1,3 g eines braunen Öls.

30 DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F : 0,2

35 300 MHz ^1H -NMR (DMSO-d6) δ 12,34 (br. s, 1H); 8,27 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 8,09 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 7,4 Hz); 7,30 – 7,20 (m, 4H); 7,10 – 7,02 (m, 2H); 5,58 (br. s, 1H); 4,78 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 3,32 (br. s, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,67 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,62 (m, 1H); 1,33 (m, 2H); 1,19 (m, 1H).

75 MHz ^{13}C -NMR (DMSO-d6) δ 173,92 (C=O); 158,97 (C-F); 137,00; 136,66; 134,16; 130,26; 130,16; 129,92; 126,11; 123,12; 122,25; 119,48; 114,85; 114,58; 108,61 (C-aromatisch); 118,81 (CF_3); 73,96 (C-OH); 59,79; 53,21; 53,09 ($\text{C}_3\text{-N}$); 42,88; 31,89; 28,09; 27,91 (C-alkyl).

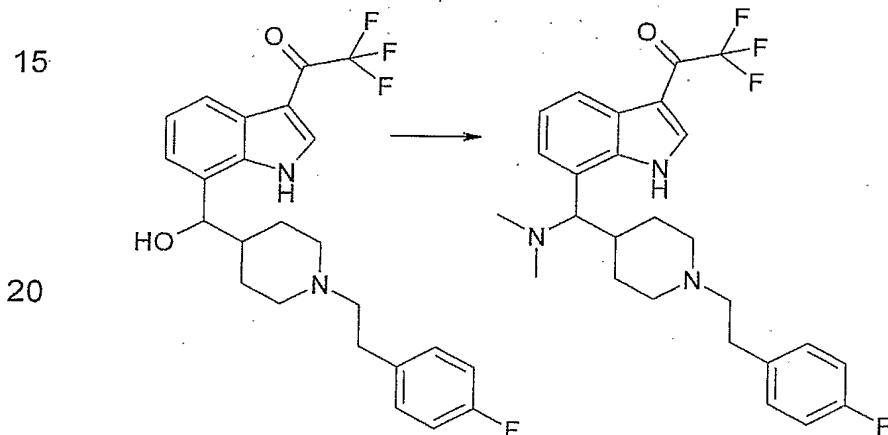
5

235 MHz ^{19}F -NMR (DMSO-d6) δ -114,45; -63,19

Beispiel 6

10

Synthese von 1-[7-(Dimethylamino)-{1-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]piperidin-4-yl}methyl]-1H-indol-3-yl]-2,2,2-trifluoro-ethanon



Zu 10 ml DMF wurden unter Eiskühlung bei 20-30°C 550 mg (3,6 mmol) Phosphorylchlorid getropft. Anschließend wurde bei RT eine Lösung aus 1,3 g (2,9 mmol) 2,2,2-Trifluoro-1-[7-(1-[2-(4-fluoro-phenyl)ethyl]-piperidin-4-yl)-hydroxy-methyl]-1H-indol-3-yl]ethanon in 10 ml DMF zugetropft, wobei die Temp. auf 60°C anstieg. Man ließ 1h bei 125°C nachröhren und gab dann eine warme Lösung aus 0,5 g (6,5 mmol) Hydroxylammonium-chlorid in 5 ml DMF hinzu. Es wurde 15 Min. bei 120°C nachgerührt.

30

Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt war goss man es auf Eiswasser, alkalisierte mit NaOH, und extrahierte anschließend mit Ethylacetat. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt.

35

DC: Ethylacetat/Methanol 8:2 R_F :0,1

5 250 MHz ^1H -NMR (DMSO-d6) δ 12,52 (br. s, 1H); 8,33 (d, 1H, J = 1,9Hz);
 8,12 (dd, 1H, J = 1,0 Hz, J = 7,9 Hz); 7,33 8t, 1H, J = 7,6 Hz); 7,19 (m,
 3H); 7,08 – 7,01 (m, 2H); 3,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 3,31 (br. s, 1H); 2,90 (m,
 1H); 2,85 (m, 1H); 2,66 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,59 (m, 1H);
 1,30 (m, 2H); 1,20 (m, 1H).

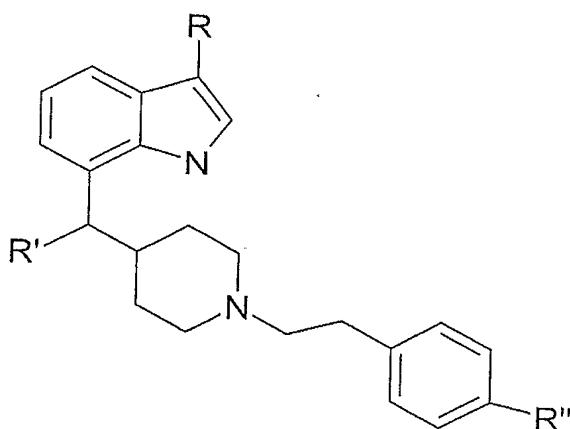
10 235 MHz ^{19}F -NMR (DMSO-d6) δ -116,75; -72,70

Die Produkte können als Therapeutika, Diagnostika oder als Reagenzien
 Verwendung finden. Sie können an Mensch oder Tier lokal oder
 systemisch, oral, intravenös, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan,
 15 transdermal, nasal, buccal oder iontophoretisch gegeben werden, das
 schließt Formulierungen in Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen,
 Liposomen, Salben, Pasten, bioabbaubaren Polymeren oder als
 Nanopartikel, Tabletten, Kapseln oder Pillen, Granulate oder Puder, als
 Aerosol zum Inhalieren, als intranasale Tropfen oder Sprays ein wobei
 20 auch weitere Formulierungen denkbar sind.

Analog werden die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen unter
 Verwendung der entsprechenden Vorstufen erhalten:

Beispiele 7 - 17

30

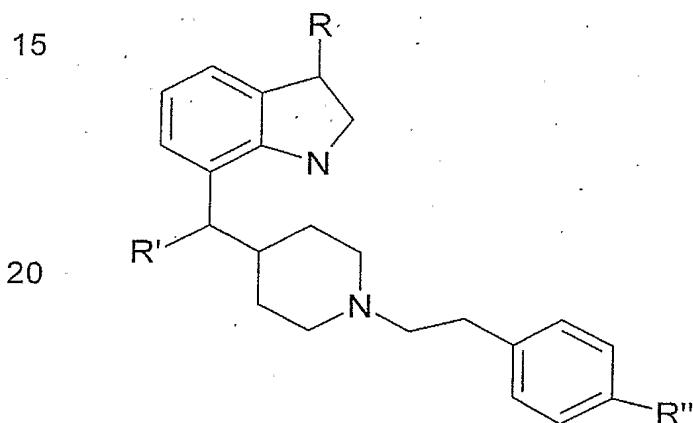


35

- 20 -

	R	R'	R''	
7	F	OH	F	
8	F	NH ₂	F	
9	OCN	OH	F	
5	10	OCN	N(CH ₃) ₂	F
11	F	OH	CN	
12	F	NH ₂	CN	
13	OCN	OH	CN	
14	OCN	N(CH ₃) ₂	CN	
15	COCF ₃	OH	CN	
10	16	COCF ₃	NH ₂	CN
17	COCF ₃	N(CH ₃) ₂	CN	

Beispiele 18 - 28



	R	R'	R''
18	F	OH	F
19	F	NH ₂	F
20	OCN	OH	F
21	OCN	N(CH ₃) ₂	F
30			
22	F	OH	CN
23	F	NH ₂	CN
24	OCN	OH	CN
25	OCN	N(CH ₃) ₂	CN
26	COCF ₃	OH	CN
27	COCF ₃	NH ₂	CN
28	COCF ₃	N(CH ₃) ₂	CN

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g
5 Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit
2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser
abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält
5 mg Wirkstoff.

10 **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15 **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ und 0,1 g
Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt
auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese
20 Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline
unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher
Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff
30 enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher
Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant
35 und Farbstoff überzogen werden.

- 22 -

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

5

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

10



15



20

30

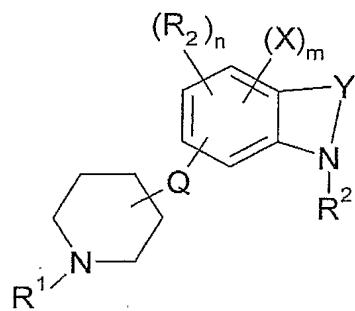
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

X H oder F, Cl, Br, I, CN, OCN, SCN, COR², COOR², CONR²R³, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl oder Tetrazolyl,

Y -CHR²-CHR²- oder -CR²=CR²-,

20

Q O, OH, NH, NH², NR²R³, C=O, CHO, CHNH₂, C=NH, CHOR² oder CNR²R³,

R¹ einfach oder mehrfach durch X substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes Alkylcycloalkyl, Alkaryl oder Alkheteroaryl,

R² H oder lineares oder verzweigtes Alkyl oder Alkaryl,

R³ H oder R²,

und

m und n unabhängig voneinander 1, 2 oder 3

30

bedeuten,

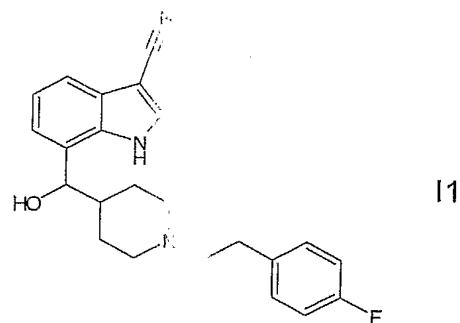
sowie deren Salze, Solvate, Racemate, Enantiomere und Diastereomere und deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

- 24 -

2. Verbindungen der Formel I ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus den Verbindungen I1 bis I7:

5

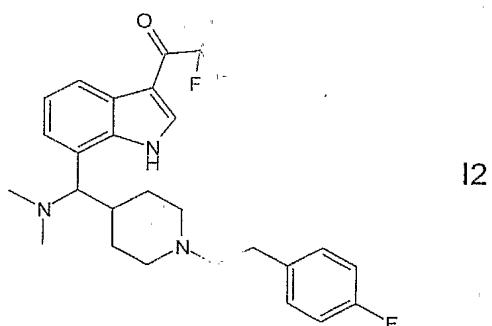


I1

10

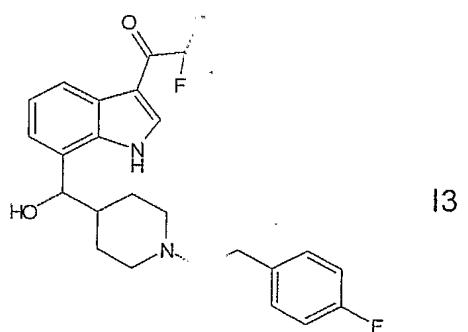


15



I2

20



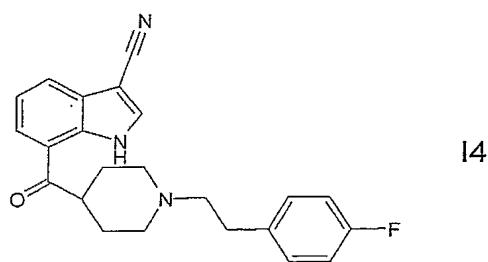
I3

30

35

- 25 -

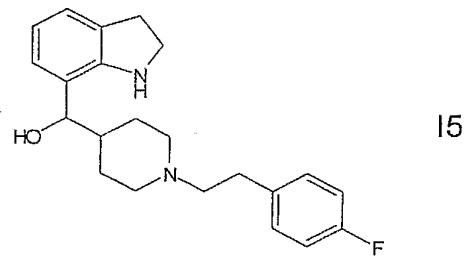
5



14

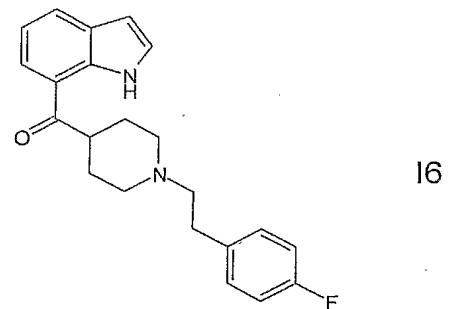
10

15



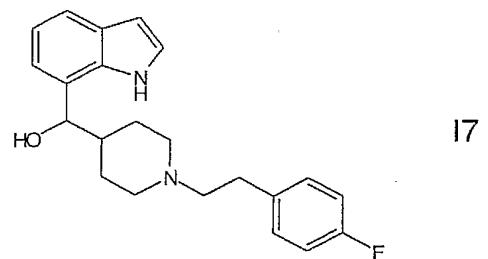
15

20



16

30



17

35

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, als Arzneimittel.
5
4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
10
5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, Panikattacken, nervöser Anorexie, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, des prämenstrualen Syndroms, zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).
15
6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
20
7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
30
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, Panikattacken, nervöser Anorexie, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, des prämenstrualen Syndroms, zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der
35

- 27 -

Folgen cerebraler Infarktgeschehen wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

5

10

15

20

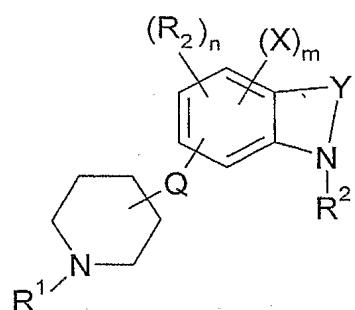
30

35

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I

5



10

worin R^1 , R^2 , Q, X, Y, m und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT_{2A}-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

15

20

30

35